

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/13		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/04762
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Februar 1997 (13.02.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03360		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 31. Juli 1996 (31.07.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 28 388.0 2. August 1995 (02.08.95) DE			
(71)(72) Anmelder und Erfinder: ZENNER, Hans, Peter [DE/DE]; Burgholzweg 149, D-72070 Tübingen (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUPPERSBERG, J., Peter [DE/DE]; Allensteiner Weg 5, D-72072 Tübingen (DE). BUSCH, Andreas [DE/DE]; Eschenweg 4, D-72074 Tübingen (DE).			
(74) Anwälte: RUFF, Michael usw.; Willy-Brandt-Strasse 28, D-70173 Stuttgart (DE).			
		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Title: USE OF ADAMANTANE DERIVATIVES FOR TREATING DISEASES OF THE INNER EAR

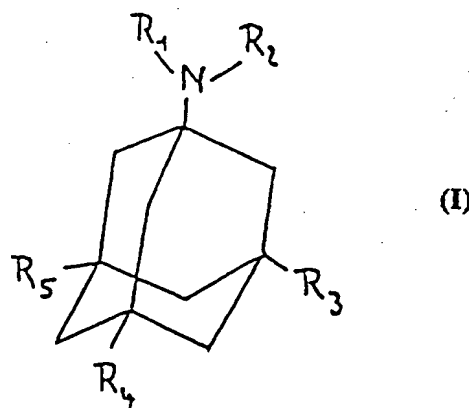
(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ADAMANTAN-DERIVATEN ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN DES INNENOHRS

(57) Abstract

The invention concerns the use of adamantane derivatives of formula (I), in which R₁ and R₂ are identical or different and can be hydrogen or straight-chained or branched alkyl groups with between 1 and 6 carbon atoms, or, together with the nitrogen atom, can be a heterocyclic group with 5 or 6 ring atoms; and in which R₃ and R₄ are identical or different and can be hydrogen, straight-chained or branched alkyl groups with between 1 and 6 carbon atoms, cycloalkyl groups with 5 or 6 carbon atoms or a phenyl group; and in which R₅ is hydrogen or a straight-chained or branched alkyl group with between 1 and 6 carbon atoms, for treating diseases of the inner ear.

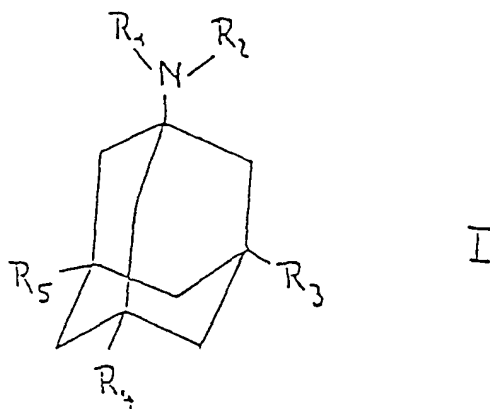
(57) Zusammenfassung

Verwendung von Adamantan-Derivaten der Formel (I), worin R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen sein können, oder zusammen mit dem N-Atom eine heterocyclische Gruppe mit 5 oder 6 Ringatomen darstellen können, worin R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 oder 6 C-Atomen oder die Phenylgruppe sein können, und worin R₅ Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen sein können, zur Behandlung von Erkrankungen des Innenohrs.



BeschreibungVerwendung von Adamantan-Derivaten zur Behandlung von
Erkrankungen des Innenohrs

Die Erfindung betrifft eine Verwendung von Adamantan-Derivaten der Formel



worin R_1 und R_2

- gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen sein können, oder
- zusammen mit dem N-Atom eine heterocyclische Gruppe mit 5 oder 6 Ringatomen darstellen können,

worin R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 oder 6 C-Atomen oder die Phenylgruppe sein können,

und worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen sein können.

Die Verwendung von Adamantan-Derivaten, die unter die genannte allgemeine Formel I fallen, zur Therapie bestimmter Erkrankungen ist bereits bekannt. So wird beispielsweise der dopaminerge Einfluß von Amantadin (1-Adamantanamin) in einer

Reihe von Veröffentlichungen beschrieben. Auch eine antivirale Wirkung bestimmter Amino-Adamantane ist nachgewiesen.

Darüber hinaus zeigt die EP-B1-392059 die Verwendung von Adamantan-Derivaten zur Prävention und Behandlung der cerebralen Ischämie. Gemäß dieser Druckschrift kann durch die Adamantan-Derivate mit der oben beschriebenen Formel I die Zerstörung von Hirnzellen nach einer Ischämie protektiv verhindert werden. Dabei werden die Adamantan-Derivate als Antagonisten für die NMDA-Rezeptorkanäle der Nervenzellen im Gehirn eingesetzt. In der EP-B1-392059 sind sowohl allgemeine als auch spezielle Verfahren zur Herstellung der unter die oben genannte Formel I fallenden Adamantan-Derivate beschrieben.

Die Veröffentlichung von Ehrenberger und Felix in Acta Otolaryngol. (Stockholm) 1995; 115: 236-240 beschäftigt sich mit der Neurotransmission zwischen der inneren Haarzelle des Innenohrs und dem afferenten Neuron. Es wird versucht, gewisse Erkrankungen des Innenohrs in einem Modell durch eine sogenannte Glutamat-Neurotoxizität zu erklären. In diesem Zusammenhang wird angesprochen, Antagonisten zu verwenden, die die Glutamat-Bindungsstelle der postsynaptischen Membran blockieren. Hier wird es auch als denkbar bezeichnet, Antagonisten für die Glycin-Bindungsstelle, die redoxmodulierende Stelle oder für den NMDA-Rezeptorkomplex, zum Beispiel ein Adamantan-Derivat, zu verwenden. Das in der Veröffentlichung von Ehrenberger und Felix getestete Quinoxalin-Derivat Caroverin liefert allerdings bei der Behandlung von mutmaßlich glutamatinduziertem Tinnitus keine befriedigenden Ergebnisse.

30

Gleichzeitig muß man sich vor Augen halten, daß Erkrankungen des Innenohrs weit verbreitet sind. Dies gilt insbesondere für solche Erkrankungen oder Störungen, bei denen Ohrgeräusche, der sogenannte Tinnitus auftritt. Es wird geschätzt, daß in der Bundesrepublik Deutschland ca. 6 Millionen Menschen an Tinnitus leiden. Bei ca. 800000 Menschen ist der

35

Tinnitus derart ausgeprägt, daß die Patienten intensiver ärztlicher Hilfe bedürfen. Der Patient ist durch quälende Ohrgeräusche massiv beeinträchtigt. Eine zuverlässige Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung.

Im Hinblick auf die Komplexität von Innenohrerkrankungen, insbesondere der Tinnitusentstehung, die nicht abschließend aufgeklärt ist, wurden bisher eine Reihe von medikamentösen Therapien vorgeschlagen. Diese umfassen neben dem Einsatz von Anästhetika beispielsweise die Anwendung von Antiarrhythmika vom Lidocain-Typ oder von Antikonvulsiva, z. B. Carbamazepin. Meist führen derartige Behandlungen jedoch nicht zu überzeugenden Ergebnissen. Eine stationär durchgeführte Infusionstherapie mit Procain scheint die einzige Tinnitus-Therapieform, die einem Placebo, wenn auch nur gering, überlegen ist. Auch hier ist die Wirkung jedoch nur vorübergehend.

Die Erfindung stellt sich deshalb die Aufgabe, eine Behandlungsmöglichkeit von Erkrankungen des Innenohrs, insbesondere des dabei auftretenden Tinnitus zu schaffen, mit der eine spürbare Kompensation der mit der Erkrankung verbundenen Symptome erreicht wird. Insbesondere sollen die quälenden Ohrgeräusche zum Verschwinden gebracht oder doch zumindest so weit zurückgedrängt werden, daß der Patient seine normale Lebensqualität wiedererlangt.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die beanspruchte Verwendung der Adamantan-Derivate der Formel I. Überraschend wurde festgestellt, daß insbesondere der Tinnitus durch die Verwendung der genannten Verbindungen wirksam kompensiert werden kann. Weitere Anwendungsfelder können sich bei der Behandlung von chronischer Innenohrschwerhörigkeit, Hörsturz oder von Morbus Menière ergeben. Bei Innenohrschwerhörigkeit ist durch die erfindungsgemäße Verwendung eine Hörverbesserung erreichbar.

Die Erfindung ist in den Ansprüchen 1, 2 und 14 dargestellt. Bevorzugte Ausführungsformen ergeben sich aus den Ansprüchen 3 bis 12 und 15 bis 18. Der Wortlaut sämtlicher Ansprüche wird durch Bezugnahme zum Inhalt der Beschreibung gemacht.

5

Wie bereits erwähnt, ist der Einsatz der Adamantan-Derivate bei einer Vielzahl von Erkrankungen des Innenohrs möglich oder vorstellbar. Vorzugsweise können die Adamantan-Derivate bei solchen Innenohrerkrankungen verwendet werden, bei denen
10 störende Ohrgeräusche, der sogenannte Tinnitus auftritt. Dabei kommen insbesondere die Tinnitusformen des chronischen Tinnitus, des subakuten Tinnitus oder auch des akuten Dauertinnitus für eine Behandlung in Frage, da gerade dieser Patientenkreis eine intensive Therapie benötigt.

15

Neben anderen Innenohrerkrankungen sind auch diejenigen, bei denen der Tinnitus auftritt, häufig mit einem Hörverlust (Schwerhörigkeit) verbunden. Beim Auftreten eines Tinnitus liegt dieser Hörverlust im Frequenzbereich des Tinnitus. Die
20 Einschränkung des Hörvermögens ist dabei mit einem sogenannten positiven Recruitment und/oder einer (Amplituden-) Reduktion oder einem Ausfall der otoakustischen Emissionen verbunden.

25 Bei dem sogenannten positiven Recruitment handelt es sich um eine Erscheinung in der Audiometrie, wenn ein Lautstärkevergleich bei einseitiger Schwerhörigkeit vorgenommen wird. Bei positivem Recruitment benötigt man auf dem schwerhörigen Ohr eine geringere Verstärkung, um die gleiche Lautheitsempfindung wie auf dem gesunden Ohr hervorzurufen, d. h. der Hör-
30 verlust gleicht sich mit zunehmender Lautstärke aus.

Bei den sogenannten otoakustischen Emissionen handelt es sich um im äußeren Gehörgang auftretende Schallereignisse, die mit dem Zustand des Mittel- oder Innenohrs im Zusammenhang stehen.
35 Die otoakustischen Emissionen können spontan, d. h. ohne

Reizung des Ohr von außen, entstehen oder auch von außen evoziert werden, beispielsweise mit Hilfe eines Schallsenders.

5 Sowohl das Auftreten eines positiven Recruitments als auch die Reduktion oder der Ausfall der otoakustischen Emissionen lassen sich messen und somit können die betreffenden Patienten einer Innenohrfunktionsstörung zugeordnet werden.

0 Tritt bei einem Patienten gleichzeitig ein Tinnitus und eine Einschränkung des Hörvermögens im entsprechenden Frequenzbereich des Tinnitus auf, die mit einem positiven Recruitment und/oder Reduktion bzw. Verlust der otoakustischen Emissionen verbunden ist, so läßt dies den Schluß zu, daß eine Beeinträchtigung oder Funktionsstörung der äußeren Haarzellen mit
5 ihrem cochleären Verstärker (cochleären Amplifier) vorliegt. Da diese Funktionsstörung bei der erfindungsgemäßen Verwendung gebessert oder aufgehoben wird, muß ein neuer Wirkmechanismus zugrundeliegen, der mit den bisher bekannten Einsatzmöglichkeiten für Adamantan-Derivate nicht im Einklang steht.
0 Bekanntermaßen sind an den äußeren Haarzellen beispielsweise keine NMDA-Rezeptoren vorhanden, so daß eine antagonistische Wirkung für solche Rezeptoren ausscheidet. Auch eine Glutamat-Otoneurotoxizität wie sie von Ehrenberger/Felix postuliert wird, kann nicht in Frage kommen, da Glutamat für
5 Haarzellen nicht toxisch ist.

Eine mögliche Erklärung kann darin liegen, daß die Adamantan-Derivate direkt auf andere, an den äußeren Haarzellen vorhandene Rezeptoren, beispielsweise Purinrezeptoren und Acetylcholinrezeptoren einwirken. Daneben gibt es Hinweise auf
0 einen weiteren Mechanismus, der die Wirkung der Adamantan-Derivate mit nachfolgenden Schritten der Reizübermittlung in Zusammenhang bringt. Danach können die Adamantan-Derivate den Kationentransporter, der den Rücktransport von Neurotransmit-
5 tern aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse vermittelt, hemmen. Dies führt zu einer Verarmung des Neurotransmitters

in der efferenten Präsynapse und damit (indirekt) zu einer reduzierten Stimulation von Rezeptoren. Dieser an der Präsynapse, d. h. vor dem synaptischen Spalt, ansetzende Mechanismus könnte in der beschriebenen Form entlang der gesamten
5 Gehörbahn bis zur Hörrinde wirken.

Die Adamantan-Derivate der Formel I können wie durch die Formel beschrieben oder vorzugsweise in Form ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze eingesetzt werden. Zu diesen Additionssalzen zählen beispielsweise die Hydrobromide, Sulfate,
10 Acetate, Succinate, Tartrate oder insbesondere die Hydrochloride. In gleicher Weise können übliche andere Salze dargestellt und eingesetzt werden.

15 Die Menge der verwendeten Adamantan-Derivate ist normalerweise nicht kritisch und ergibt sich für den Fachmann in üblicher Weise durch Erfahrungswerte und/oder aus der Durchführung geeigneter Vorversuche vor dem Einsatz. Zweckmäßigerweise betragen die verwendeten Mengen üblicherweise zwischen
20 etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise von etwa 0,1 bis etwa 1 mg/kg Körpergewicht. Innerhalb des letztgenannten Bereichs sind Mengen von etwa 0,1 bis etwa 0,5 mg/kg Körpergewicht bevorzugt.

25 Wie erwähnt umfaßt die Erfindung die Verwendung sämtlicher unter die Formel I fallender Aminoadamantane zur Behandlung von Erkrankungen des Innenohrs. Beispiele derartiger Verbindungen sind beispielsweise in der EP-B1-392059 aufgezählt, deren Inhalt insoweit zum Inhalt dieser Beschreibung gemacht
30 wird.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, bei denen R_1 und R_2 Wasserstoff H bedeuten sowie Verbindungen, bei denen R_5 und insbesondere zusätzlich R_1 und R_2 der
35 Wasserstoffrest sind.

Bei den bereits genannten bevorzugten Verbindungen und auch bei anderen Verbindungen der Formel I sind die Reste R_3 und R_4 wahlweise ein Methyl- oder Ethylrest.

- 5 Eine besonders bevorzugte Verbindung, die nach der Erfindung einsetzbar ist, ist Memantin, d. h. 1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan oder dessen Hydrochlorid Memantin-HCl. Diese Verbindung bzw. ihr Salz ist zur Behandlung von Erkrankungen des Innenohrs, insbesondere zur Behandlung des Tinnitus in
10 besonderem Maße geeignet.

Im übrigen umfaßt die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen des Innenohrs, bei dem eine wirksame Menge eines Adamantan-Derivates der allgemeinen Formel I
15 verabreicht wird. Ein entsprechendes Verfahren ist in besonderem Maße zur Behandlung des Tinnitus geeignet. Auf die bereits beschriebenen besonderen Ausgestaltungen der Verabreichung hinsichtlich der einsetzbaren Verbindungen und der verwendeten Mengen wird Bezug genommen.

- 20 Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verwendung ergibt sich aus der nachfolgenden Beschreibung eines klinischen Anwendungsbeispiels. Dabei können die daraus hervorgehenden einzelnen Merkmale für sich allein oder in Kombination miteinander verwirklicht sein.
25

Beispiel

- Bei einer prospektiven klinischen Fallkontrollstudie wurden
30 104 Patienten mit einem das Adamantan-Derivat 1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan (Memantin) enthaltenden Arzneimittel behandelt.

- Alle Patienten litten an einem cochleären Tinnitus, der mit
35 einer Schwerhörigkeit in dem Frequenzbereich verbunden war, in dem der Tinnitus auftrat. Ein positives Recruitment und

eine deutliche Amplitudenreduktion bzw. Ausfall der otoakustischen Emissionen (OAE) lag vor, die mit üblichen audiometrischen Methoden bestimmt wurden. Die behandelte Gruppe von insgesamt 104 Patienten umfaßte Patienten mit chronischem Tinnitus, mit subakutem Tinnitus und mit akutem Dauertinnitus.

Als Medikament wurde das Präparat Akatinol Memantine[®] der Firma Merz & Co., GmbH & Co., Frankfurt am Main verwendet. Dieses Präparat enthält als Wirkstoff Memantin-HCl sowie als übliche pharmazeutische Träger und Hilfsmittel Lactose, Magnesiumstearat, Polyaminoethacrylat u. a. Derartige pharmazeutische Träger und Hilfsmittel können selbstverständlich in üblicher Weise bei sämtlichen Ausführungsformen der Erfindung vorhanden sein, so daß diese beispielsweise in Form von Tabletten, Dragees, sterilen Lösungen und Injektionen verabreichbar sind.

In der klinischen Studie wurde den Patienten der Wirkstoff zunächst durch Infusionen verabreicht. Bis zum 5. Tag erhielten sie üblicherweise eine Menge von 10 mg/d (die), ab dem 6. Tag wurde diese Menge auf 20 mg/d gesteigert. Je nach Patient trat bei der Personengruppe, die auf die Behandlung ansprach, zwischen dem 6. und dem 8. Tage eine schlagartige Besserung der Beschwerden auf.

Die Infusionsbehandlung wurde bis zum 10. Tag in einer Menge von 20 mg/d fortgesetzt. Ab dem 10. Tag wurden zwei Tabletten, die jeweils 10 mg des Wirkstoffs Memantin-HCl enthielten, verabreicht.

In einigen Fällen wurde höher dosiert, es wurde jedoch eine Menge von maximal 30 mg/d nicht überschritten.

Bei der Studie ergab sich, daß bei ca. 72 % der Patienten mit chronischem Tinnitus, bei 82 % mit subakutem Tinnitus und bei

allen Patienten mit akutem Dauertinnitus eine dauerhafte
Kompensation des Tinnitus erreicht wurde. Obwohl in den
meisten Fällen zur Aufrechterhaltung der Wirkung kontinuier-
lich pro Tag zwei 10 mg-Tabletten verabreicht werden mußten,
5 blieben einige Patienten auch nach Absetzen des Wirkstoffs
beschwerdefrei.

Die Studie zeigt jedoch bereits jetzt deutlich eine wesent-
liche Verbesserung gegenüber bekannten Therapieversuchen, die
10 in der Regel auch bei Dauermedikation nur eine vorübergehende
Linderung der Beschwerden zeigten. In diesem Zusammenhang
zeigen sich die Vorteile der Erfindung direkt im Vergleich
mit einer Kontrollgruppe von Patienten, die mit dem bereits
erwähnten Präparat Lidocain behandelt wurden. Auch diese
15 Patientengruppe zeigte die beschriebene Innenohrfunktionsstö-
rung mit chronischem Tinnitus, subakutem Tinnitus oder akutem
Dauertinnitus. So war bei der Verabreichung von Lidocain der
Anteil von Patienten, bei dem zwischen dem sechsten und
zehnten Tag eine deutliche Besserung der Beschwerden auftrat,
20 signifikant geringer.

- - - - -

25

30

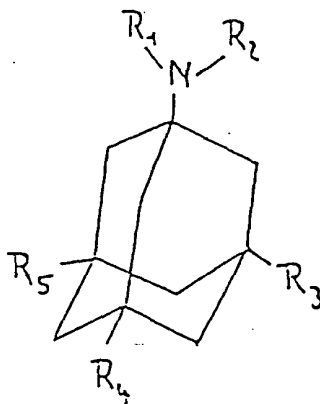
35

Patentansprüche

1. Verwendung von Adamantan-Derivaten der Formel

5

10



I

worin R₁ und R₂

15

- gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen sein können, oder
- zusammen mit dem N-Atom eine heterocyclische Gruppe mit 5 oder 6 Ringatomen darstellen können,

20

worin R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 oder 6 C-Atomen oder die Phenylgruppe sein können,

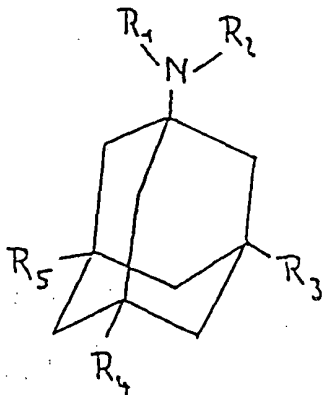
25

und worin R₅ Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen sein können,

zur Behandlung von Erkrankungen des Innenohrs.

30 2. Verwendung von Adamantan-Derivaten der Formel

35



I

worin R_1 und R_2

- gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen sein können, oder
- 5 - zusammen mit dem N-Atom eine heterocyclische Gruppe mit 5 oder 6 Ringatomen darstellen können,

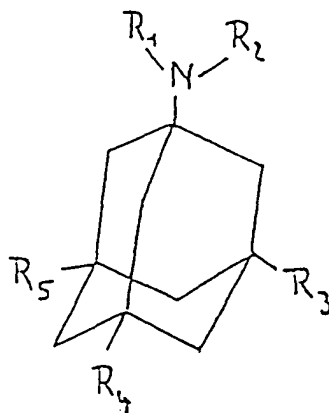
worin R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1
10 bis 6 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 oder 6 C-Atomen oder die Phenylgruppe sein können,
und worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen sein können,

15 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen des Innenohrs.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Erkrankung des Innenohrs mit dem Auftreten
20 eines Tinnitus verbunden ist.
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Tinnitus um einen subakuten oder chronischen Tinnitus handelt.
- 25 5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Erkrankung des Innenohrs mit einer Einschränkung des Hörvermögens, insbesondere im Frequenzbereich des Tinnitus verbunden ist.
- 30 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein sogenanntes positives Recruitment und/oder eine Reduktion oder ein Ausfall der otoakustischen Emissionen auftritt.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Adamantan-Derivate in Form ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze eingesetzt werden.
- 5
8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Adamantan-Derivate in einer Menge von ungefähr 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise von ungefähr 0,1 bis 1 mg/kg Körpergewicht vorgesehen sind.
- 10
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Adamantan-Derivate in einer Menge von ungefähr 0,1 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht vorgesehen sind.
- 15
10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und R_2 Wasserstoffreste H sind.
- 20
11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_5 der Wasserstoffrest H ist.
- 25
12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 und R_4 Methyl- oder Ethylreste sind.
- 30
13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Adamantan-Derivat 3,5-Dimethyl-1-adamantanamin oder dessen Hydrochlorid ist.

14. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen des Innenohrs, bei dem eine wirksame Menge mindestens eines Adamantan-Derivats der Formel



worin R_1 und R_2

- gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen sein können, oder
- zusammen mit dem N-Atom eine heterocyclische Gruppe mit 5 oder 6 Ringatomen darstellen können,

worin R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 oder 6 C-Atomen oder die Phenylgruppe sein können, und worin R_5 Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen sein können,

an einen entsprechenden Patienten verabreicht wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Erkrankung des Innenohrs mit dem Auftreten eines Tinnitus, insbesondere eines subakuten oder chronischen Tinnitus, verbunden ist.

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Erkrankung des Innenohrs mit

einer Einschränkung des Hörvermögens, insbesondere im Frequenzbereich des Tinnitus, verbunden ist.

5 17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß ein sogenanntes positives Recruitment und/oder eine Reduktion oder ein Ausfall der otoakustischen Emissionen auftritt.

10 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 17, gekennzeichnet durch Adamantan-Derivate oder ihre Verabreichung mit mindestens einem der Merkmale der Ansprüche 7 bis 13.

- - - - -

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 96/03360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/13		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 392 059 (MERZ & CO. GMBH & CO) 17 October 1990 cited in the application see page 1, line 1 - page 8, line 25 see claims 1-12 <div style="text-align: center;">--- -/--</div>	1-18
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">29 November 1996</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">07.01.97</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center;">Economou, D</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 96/03360

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ACTA OTOLARYNGOL., vol. 115, no. 2, March 1995, STOCKHOLM, pages 236-240, XP000609443 EHRENBERGER K. ET AL.: "Receptor Pharmacological Models for Inner Ear Therapies with Emphasis on Glutamate Receptors: A Survey" cited in the application see abstract see page 236, left-hand column, line 1 - right-hand column, line 7 see page 237, left-hand column, paragraph 2 - page 240, left-hand column ---	1-18
Y	OTORHINOLARYNGOL. NOVA, vol. 5, no. 3-4, May 1995 - August 1995, pages 148-152, XP000609451 EHRENBERGER K. ET AL.: "Rezeptorpharmakologische Modelle für eine kausale Tinnitustherapie" see the whole document -----	1-18